

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM
9. MAI 1957

DEUTSCHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr. 963 424

KLASSE 120 GRUPPE 25

INTERNAT. KLASSE C 07 c; d

T 10011 IV b / 120

Dipl.-Chem. Dr. Ernst Seeger, Biberach/Riß,
und Dipl.-Chem. Dr. August Kottler, Biberach/Riß
sind als Erfinder genannt worden

Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung,
Biberach/Riß

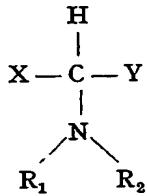
Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen
tertiären Aminen

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 24. September 1954 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 22. November 1956

Patenterteilung bekanntgemacht am 25. April 1957

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung tertiärer Amine der allgemeinen Formel



In dieser Formel bedeutet X einen 2, 5-Endomethylen-cyclohexen-(3)-yl-(1)-, Cyclohexyl-, Cyclohexenyl-,

4-Oxy-3-methoxyphenyl-, 3, 4-Dimethoxyphenyl-, Naphthyl-, Anthranyl-, Furyl-, Thienyl- oder einen 5, 6-Dihydropyranrest.

R₁ und R₂ können Alkyl-, Oxyalkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkylreste bedeuten und gleich oder verschieden sein oder auch zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthaltenden heterocyclischen Ring, z. B. den Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morphinring, bilden.

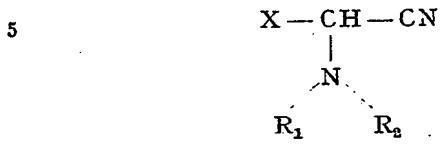
Y hat die Bedeutung eines Aryl- oder Aralkylrestes, wobei diese Reste auch substituiert sein können, oder eines Alkyl- oder Cycloalkylrestes.

15

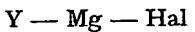
20

709 513/351

Die Darstellung der neuen tertiären Amine erfolgt durch Umsetzung von α -tertiären Aminoacetonitrilen der Formel



10 mit Organomagnesiumhalogeniden der Formel



15 wobei X, R₁, R₂ und Y die oben angegebene Bedeutung besitzen, in geeigneten Lösungsmitteln, wie Äther, Benzol oder Benzol-Tetrahydrofuran.

Die Umsetzung kann bei mäßig erhöhter Temperatur, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels unter Rückfluß durchgeführt werden. Gegebenenfalls können die entstandenen Verbindungen in an sich bekannter Weise in quaternäre Ammoniumverbindungen übergeführt werden.

20 Die Einwirkung einiger Grignardreagenzien auf Alkylaminoacetonitrile sowie auf einige Phenylaminoacetonitrile ist von Bruylants (Bull. Acad. Roy. Belgique, Bd. 10 [1924], S. 126 bis 140) und Christiaen (Bull. Soc. Chim. Belgique, Bd. 33 [1924], S. 483 bis 490) sowie Stevens und Mitarbeitern (J. Chem. Soc. [London], 1931, S. 2568) beschrieben worden. In neuerer Zeit haben Goodson und Christopher (J. Am. Chem. Soc., Bd. 72 [1950], S. 358) Benzylmagnesiumchlorid mit Phenylaminoacetonitrilen zu Diphenyläthylaminen umgesetzt.

25 Ferner ist in der deutschen Patentschrift 764 598 die Herstellung von Derivaten des 1-Oxyphenyl-3-aminobutans durch Umsetzung von Halogenverbindungen mit Aminen oder von Oxybenzyl- bzw. Oxybenzalaceton mit Aminen und Hydrierung der Kondensationsprodukte beschrieben worden. Die deutsche Patentschrift 930 562 betrifft die Herstellung tertiärer Amine, welche einen über eine Alkylenbrücke gebundenen Aminorest besitzen und durch Umsetzung von Aminoalkylhalogeniden mit Nitrilen mittels Natriumamid erhalten werden. Auch eine Anzahl von Furfurylaminen (Dunlop-Peters, The Furans, 1953, S. 235 bis 248), bei denen das dem Furanring benachbarte Kohlenstoffatom nur mit Wasserstoff und einem basischen Rest substituiert ist, sind bekanntgeworden.

30 Die Herstellung von tertiären Aminen, wie sie gemäß der vorliegenden Erfindung erhalten werden, ist jedoch noch nicht beschrieben worden.

Unter den erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen befinden sich wertvolle, stark wirksame Spasmolytika, welche den durch Bariumchlorid verursachten Krampf der glatten Muskulatur bei Anwendung von geringeren Dosen als den bei Papaverin erforderlichen aufzuheben vermögen und ferner den Cardiospasmus des Kaninchens zu lösen imstande sind. Weiterhin besitzen die neuen Substanzen aus-

geprägte nikotinolytische Eigenschaften sowie parasympathikolytische Wirkungen an dem mit Acetylcholin kontrahierten Darm. Ein Teil der Substanzen wirkt stark analgetisch sowie teils blutdrucksteigernd, teils blutdrucksenkend.

35 So zeigte beispielsweise das 1-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-1-dimethylamino-4-phenylbutanhydrochlorid (5 mg/kg i. v.) bei der Durchströmung des Bauchraumes des lebenden Kaninchens mit 0,01%iger Bariumchloridlösung nach Brock und Mitarbeitern (Arch. exp. Path. u. Pharm., Bd. 215 [1952], S. 492) und Registrierung der Darmbewegung nach Straub eine spasmolytische Wirkung, welche derjenigen von Papaverin in gleicher Konzentration entsprach, jedoch doppelt solange anhielt. Auch bei dem mittels Bariumchlorid hervorgerufenen Spasmus des Rattenuterus in situ wirkte die Verbindung um 50% stärker als Papaverin. Die coronarerweiternde Wirkung, welche mittels der Bubbleflow-Methode (Eckenhoff und Mitarbeiter, Am. J. Physiol., Bd. 148 [1947], S. 582) am Hund gemessen wurde, und die blutdrucksenkende Wirkung an der Katze waren ebenfalls um 25% größer als die des Papaverins in gleicher Dosierung. Die Substanz zeichnet sich außerdem durch eine niedrige Toxizität (LD_{50} 500 mg/kg per os, 320 mg/kg s. c. bei der Ratte) aus und hat gegenüber Papaverin und einigen anderen papaverinartig wirkenden Spasmolytika den Vorzug der leichten Wasserlöslichkeit und guten lokalen Verträglichkeit auch bei parenteraler Anwendung beim Menschen.

40 Das 1-Cyclohexyl-1-piperidino-4-phenylbutanhydrochlorid beispielsweise bewirkte mit 4 mg/kg i. p. am Uterus des Meerschweinchens sowohl die Stillstellung der Spontanmotilität als auch eine starke Erschlaffung. Ebenso wurden bei der intakten Harnblase derselben Tierart die durch Mestinon hervorgerufenen Spontanbewegungen gehemmt. Vergleichsweise ließ Atropin in der Dosierung, welche eine Hemmung der Blasentätigkeit bewirkte, den Uterus unbeeinflußt. Auch andere atropinähnlich wirksame Substanzen beeinflußten trotz der Wirkung auf die Blase den Uterus verhältnismäßig wenig: So war bei einer Dosierung von 4 mg/kg Phenylcyclohexyloxyessigsäure- β -diäthylaminoäthylesterbrommethylat nur eine schwache Wirkung am Uterus festzustellen. Papaverin war selbst bei 30 mg/kg praktisch unwirksam; ebenso blieb α -[N-(β -Diäthylaminoäthyl)]-aminophenylessigsäureisoamylester mit 30 mg/kg hierbei ohne Wirkung. Ferner wurde durch 2 mg/kg (i. v.) 1-Cyclohexyl-1-piperidino-4-phenylbutanhydrochlorid der experimentell erzeugte Cardiospasmus des Kaninchens aufgehoben. Die Toxizität der Substanz ist gering, die LD_{50} s. c. liegt bei über 2 g/kg. Eine ganz ähnliche Wirkung zeigten beispielsweise auch 1-[2, 5-Endomethylen-cyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-dimethylamino-4-phenylbutan und 1-Cyclohexyl-1-pyrrolidino-4-phenylbutan.

45 Eine dem Papaverin überlegene spasmolytische Wirkung gegenüber dem durch Bariumchlorid am Meerschweinchencolon erzeugten Spasmus wurde ferner bei einer großen Zahl der erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen beobachtet. Beispielsweise wurden folgende Werte ermittelt:

	Substanz (als Hydrochlorid)	Spasmolytische Wirkung	die durch Morphin (6 mg/kg i. v.) eingeschränkte Atmung des Kaninchens durchschnittlich um 200% zu steigern, ohne Krämpfe zu verursachen. Nikotinsäurediäthylamid dagegen zeigte selbst bei 20 bis 25 mg/kg keine nennenswerte Wirkung auf die Atmung, hingegen wurden sehr lang dauernde Krämpfe beobachtet. Demgegenüber liegt die krampfmachende Dosis der obigen Substanz erst bei 200 bis 250 mg/kg (s. c. bei Ratten), wodurch sich eine sehr günstige therapeutische Breite ergibt.	65
5	I-[Thienyl-(2)]-I-dimethylamino-4-phenylbutan	2,0		
10	I-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-I-pyrrolidino-3-phenylpropan	1,5		
15	I-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-I-piperidino-4-phenylbutan	1,5		
20	I-[Cyclohexen-(1)-yl-(1)]-I-piperidino-4-phenylbutan	2,0	Einige der Verbindungen wirken blutdruckerhörend; so vermögen beispielsweise 2 mg/kg (4-Oxy-3-methoxyphenyl)-piperidinophenylmethan, i. v. verabreicht, beim Hund den Blutdruck um mehr als 20 mm zu steigern, während 3 mg/kg [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-pyrrolidinophenylmethan i. v. bei der Katze eine Blutdrucksteigerung um 80 mm hervorrufen.	75
25	I-Cyclohexyl-I-piperidino-5-phenylpentan	2,5		
30	I-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-I-piperidinoctan	1,5	Eine Anzahl der erfundungsgemäßen Verbindungen wirkte analgetisch; so wurden beispielsweise nach der Methode von Reinhard de Beer (s. Burn. Biological Standardization, Oxford Univ. Press, 2nd Ed., S. 316) durch elektrische Reizung des Mäuseschwanzes folgende Ergebnisse erhalten:	80
35	I-[Furyl-(2)]-I-dimethylamino-4-phenylbutan	1,2		
40	I-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-I-piperidino-5-phenylpentan	1,5		85
45	I-[Cyclohexen-(3)-yl-(1)-I-diäthylamino-4-phenylbutan	2,5		
	Papaverin	1,0		

Zum Vergleich wurden auf dieselbe Art folgende aus der Literatur bekannte strukturähnliche Verbindungen auf ihre bislang nicht bekannte spasmolytische Wirkung geprüft:

	Substanz (als Hydrochlorid)	Spasmolytische Wirkung
35	I-Phenyl-I-dimethylaminopropan	0,2
40	I-(4-Methylphenyl)-I-piperidino-2-phenyläthan	0,5
45	I-Phenyl-2-dimethylaminopropan	0,1
	I-(4-Oxyphenyl)-I-piperidino-2-phenyläthan	0,5
	I-Phenyl-I-dimethylamino-2-phenyläthan	0,75
	Diphenyldimethylaminomethan	1,0

Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß im Gegensatz zu den erfundungsgemäßen Verbindungen keine der bekannten Substanzen die spasmolytische Wirkung des Papaverins übertraf. Die beiden letztgenannten, am isolierten Darm verhältnismäßig gut spasmolytisch wirksamen Verbindungen I-Phenyl-I-dimethylamino-2-phenyläthan und Diphenyldimethylaminomethan wirkten jedoch weder gefäßweiternd noch blutdrucksenkend, so daß wesentliche therapeutische Wirkungen des Papaverins nicht gegeben sind.

Weiterhin besitzt eine Reihe der erfundungsgemäß erhältlichen tertiären Amine ausgezeichnete analeptische Eigenschaften; beispielsweise vermag I-(3-Methoxy-4-oxyphenyl)-I-dimethylamino-2-methylpropanhydrochlorid nach parenteraler Verabreichung von Dosen über 1 mg/kg, optimal bei 5 bis 10 mg/kg,

die durch Morphin (6 mg/kg i. v.) eingeschränkte Atmung des Kaninchens durchschnittlich um 200% zu steigern, ohne Krämpfe zu verursachen. Nikotinsäurediäthylamid dagegen zeigte selbst bei 20 bis 25 mg/kg keine nennenswerte Wirkung auf die Atmung, hingegen wurden sehr lang dauernde Krämpfe beobachtet. Demgegenüber liegt die krampfmachende Dosis der obigen Substanz erst bei 200 bis 250 mg/kg (s. c. bei Ratten), wodurch sich eine sehr günstige therapeutische Breite ergibt.

Einige der Verbindungen wirken blutdruckerhörend; so vermögen beispielsweise 2 mg/kg (4-Oxy-3-methoxyphenyl)-piperidinophenylmethan, i. v. verabreicht, beim Hund den Blutdruck um mehr als 20 mm zu steigern, während 3 mg/kg [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-pyrrolidinophenylmethan i. v. bei der Katze eine Blutdrucksteigerung um 80 mm hervorrufen.

Eine Anzahl der erfundungsgemäßen Verbindungen wirkte analgetisch; so wurden beispielsweise nach der Methode von Reinhard de Beer (s. Burn. Biological Standardization, Oxford Univ. Press, 2nd Ed., S. 316) durch elektrische Reizung des Mäuseschwanzes folgende Ergebnisse erhalten:

Substanz (als Hydrochlorid)	Dosis s. c. mg/kg	Erhöhung der Reizschwelle in %	90
I-Cyclohexyl-I-dimethylamino-2-phenyläthan	50	200	95
I-Cyclohexyl-I-dimethylamino-4-phenylbutan	50	240	
Cyclohexyldimethylamino-(4-methylphenyl)-methan	10	80	100
I-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)-I-diäthylamino-2-phenyläthan	50	257	

Demgegenüber ergaben sich für aus der Literatur bekannte Verbindungen bei der in derselben Weise vorgenommenen Prüfung auf analgetische Wirkung nachstehende Werte:

Substanz (als Hydrochlorid)	Dosis s. c. mg/kg	Erhöhung der Reizschwelle in %	110
I-Phenyl-I-piperidino-2-phenyläthan	20	0	115
I-Phenyl-I-diäthylamino-2-phenyläthan	20	30	
I-(4-Methoxyphenyl)-I-piperidino-2-phenyläthan	20	47	120
I-(4-Methylphenyl)-I-piperidino-2-phenyläthan	20	0	

Die erfundungsgemäß herstellbaren Substanzen sind damit bekannten strukturähnlichen Verbindungen überlegen.

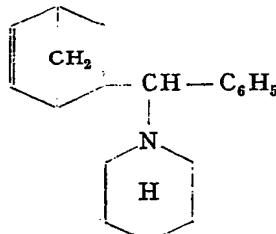
Die Herstellung der erfundungsgemäß erhältlichen Verbindungen soll an Hand der nachstehenden Beispiele näher erläutert werden.

5

Beispiel 1

[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-(1)-N-piperidyl-phenylmethan]

10



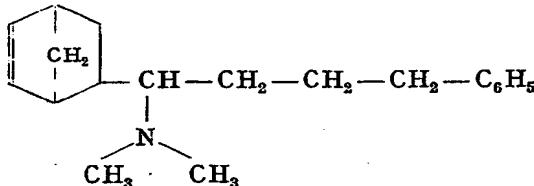
15

- 20 Zu dem in üblicher Weise aus 4,6 g Magnesiumspänen und 31,4 g Brombenzol in absolutem Äther bereiteten Grignardreagenz werden 16,2 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-piperidyl-(1)-acetonitril, in 30 ccm absolutem Äther gelöst, zugetropft. Nach beendeter Zugabe erhitzt man das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß, kühlt es dann und zersetzt das Reaktionsprodukt mit Eis und 12%iger Salzsäure. Die ätherische Schicht wird dann abgetrennt und verworfen. Zu der wässrigen Lösung gibt man etwas Ammoniumchlorid und dann konzentriertes Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion. Das abgeschiedene Öl nimmt man in Äther auf, trocknet die Lösung über Natriumsulfat und verjagt den Äther. Nach der Destillation im Vakuum erhält man 14 g eines leicht gelblichen Öles vom Kp._{0,2} = 121°. Mittels ätherischer Salzsäure kann die freie Base in ihr farbloses Hydrochlorid vom F. = 223° übergeführt werden. Wird in der hergestellten Grignardlösung der Äther verdampft und dann die weitere Umsetzung in Benzol-Tetrahydrofuran (2:1) durchgeführt, so erhält man dasselbe Ergebnis.

Beispiel 2

1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-(1)-dimethylamino-4-phenylbutan]

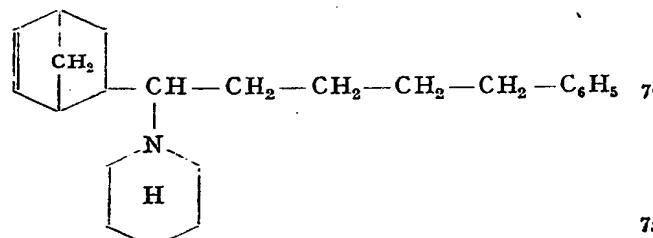
50



- 55 Zu der aus 4,6 g Magnesiumspänen und 39,8 g γ-Phenylpropylbromid in absolutem Äther hergestellten Grignardverbindung läßt man 13,2 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-dimethylaminoacetonitril, in 30 ccm Äther gelöst, zutropfen, erhitzt die Lösung 3 Stunden und arbeitet die Reaktionslösung, wie im Beispiel 1 beschrieben, auf. Man erhält 15 g der freien Base vom Kp._{0,15} = 138° als farbloses Öl. Das Hydrochlorid ist eine farblose Substanz vom F. = 153°.

Beispiel 3

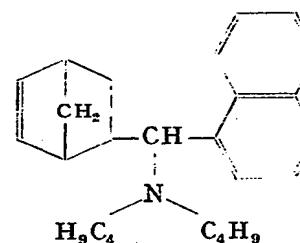
I-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-(1)-N-piperidyl-5-phenylpentan]



Die Grignardlösung aus 1,2 g Magnesiumspänen und 8,5 g δ-Phenylbutylchlorid in Äther wird mit 3,6 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-N-piperidyl-acetonitril, wie im Beispiel 1 angegeben, umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 3,5 g I-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-I-piperidyl-(1)-5-phenylpentan als gelbliches Öl vom Kp._{0,7} = 198 bis 200°.

Beispiel 4

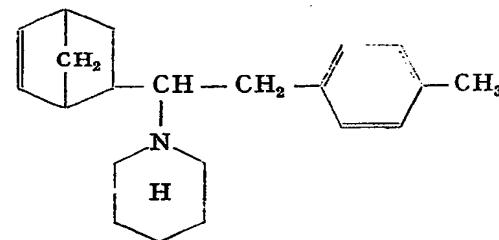
[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-(1)-dibutylamino-α-naphthylmethan]



Man bereitet aus 4,6 g Magnesium und 41,4 g α-Bromnaphthalin eine Grignardlösung in Äther und setzt diese mit 19,5 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-dibutylaminoacetonitril, wie im Beispiel 1 geschildert, um. Man erhält die Base als gelbes, zähes Öl vom Kp._{0,3} = 180°. Ausbeute 17 g.

Beispiel 5

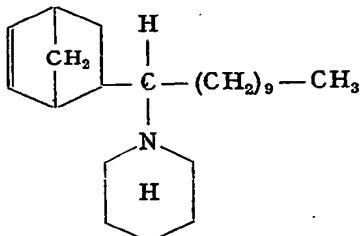
I-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-(1)-N-piperidyl-2-(4"-methylphenyl)-äthan]



Zu der Grignardverbindung aus 2,3 g Magnesium und 18,5 g p-Xylobromid in Äther gibt man 8,3 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3-yl)-N-piperidyl-acetonitril und arbeitet in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise. Man erhält 9 g des Amins vom Kp._{0,5} = 151 bis 152°. Das Hydrochlorid schmilzt bei 195°.

Beispiel 6

I-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(I)]-N-piperidylundekan



5

10

20

25

30

40

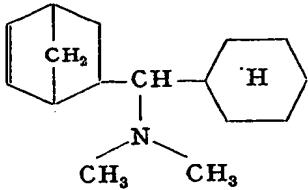
45

50

Aus 4,6 g Magnesium und 44,2 g n-Decylbromid bereitet man eine ätherische Grignardlösung, welche, wie im Beispiel 1 angegeben, mit 16,2 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl]-piperidyl-(I')-acetonitril umgesetzt wird. Ausbeute 24 g eines farblosen Öles vom Kp._{0,2} = 163°.

Beispiel 7

[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(I)]-dimethylaminocyclohexylmethan



35

55

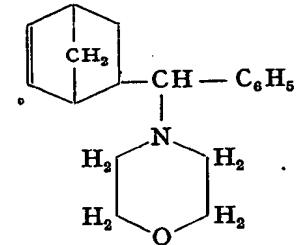
60

65

Die ätherische Grignardlösung aus 4,6 g Magnesium und 23,6 g Cyclohexylchlorid wird mit 8,8 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl]-dimethylaminoacetonitril wie im Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 7,5 g des Amins vom Kp._{0,5} = 63° als farblose Flüssigkeit.

Beispiel 8

[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(I)]-N-morpholinylphenylmethan



40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

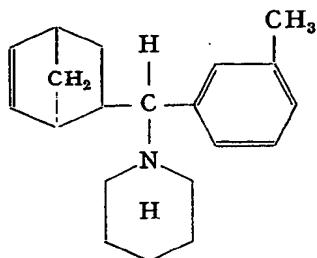
995

1000

von Ammoniak alkalisch gemacht und dreimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers destilliert man den Rückstand im Vakuum. Man erhält 7 g des Amins als gelbliches Öl vom Kp._{0,2} = 146 bis 147°.

Beispiel 9

[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(I)]-N-piperidyl-(3'-methylphenyl)-methan



70

75

95

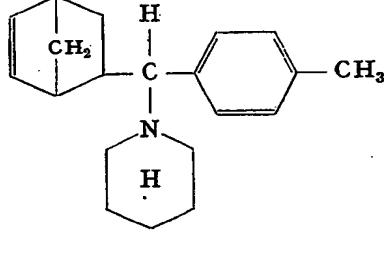
100

120

Eine aus 2,3 g Magnesium und 17 g m-Bromtoluol hergestellte ätherische Grignardlösung wird, wie im Beispiel 1 angegeben, mit 8,1 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl]-N-piperidylacetonitril umgesetzt. Man erhält die Base als zähflüssiges, farbloses Öl vom Kp._{0,2} = 138°. Ausbeute 8 g.

Beispiel 10

[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(I)]-N-piperidyl-(4'-methylphenyl)-methan



95

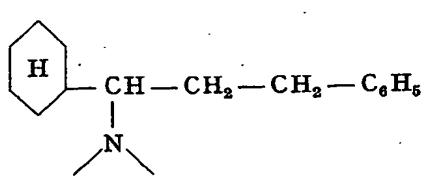
115

130

Man arbeitet, wie im vorstehenden Beispiel beschrieben, unter Verwendung von p-Bromtoluol an Stelle von m-Bromtoluol und erhält 8 g des Amins vom Kp._{0,2} = 141°. F. = 70 bis 71°.

Beispiel 11

1-Cyclohexyl-1-diäthylamino-3-phenylpropan



115

125

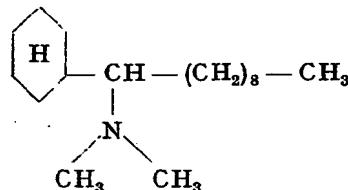
7,3 g Cyclohexyldiäthylaminoacetonitril setzt man in einer ätherischen Lösung mit der Grignardverbin-

dung aus 2,3 g Magnesium und 18,5 g Phenyläthylibromid um und arbeitet das Reaktionsgemisch, wie im Beispiel 1 angegeben, auf. Man erhält 7 g des Amins vom Kp._{0,8} = 142° als eine farblose Flüssigkeit. Das 5 Hydrochlorid schmilzt bei 141 bis 142°.

Beispiel 12
1-Cyclohexyl-1-dimethylaminodekan

10

15

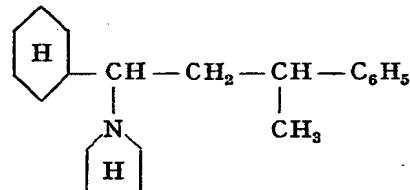


20 Wie im Beispiel 1 beschrieben, werden aus der Grignardverbindung von 2,3 g Magnesium und 20,7 g n-Nonylbromid und Zugabe von 6,2 g Cyclohexyl-dimethylaminoacetonitril 8 g der Base vom Kp._{0,3} = 137° als farblose Flüssigkeit gewonnen, deren Hydrochlorid bei 157 bis 158° schmilzt.
25

Beispiel 13
1-Cyclohexyl-1-N-pyrrolidyl-3-methyl-3-phenylpropan

30

35

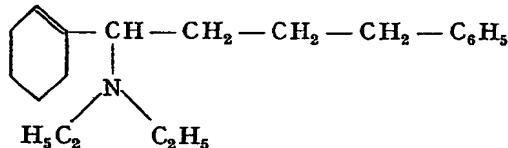


40 Man verfährt wie im Beispiel 1 und erhält aus 7,2 g Cyclohexyl-N-pyrrolidylacetonitril und der Grignardlösung von 2,3 g Magnesium mit 19,9 g β-Bromoisopropylbenzol 7 g Amin vom Kp._{0,4} = 150°, dessen 45 farbloses Hydrochlorid bei 150 bis 151° schmilzt.

Beispiel 14
1-Cyclohexen-(1')-yl-1-diäthylamino-4-phenylbutan

50

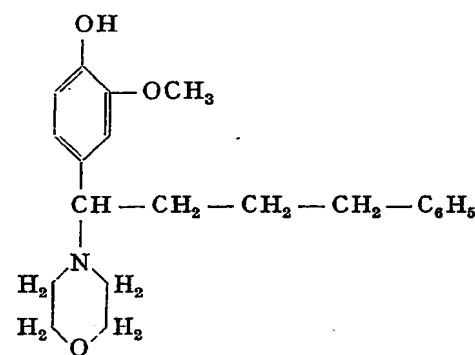
55



60 Durch Umsetzung von 7,2 g Cyclohexen-(1')-yl-diäthylaminoacetonitril mit der Grignardverbindung aus 2,3 g Magnesium und 19,9 g Phenylpropylbromid wie im Beispiel 1 erhält man 6,5 g Amin als Öl vom Kp._{0,6} = 157 bis 158°.

Beispiel 15
1-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-1-N-morpholinyl-4-phenylbutan

61



76

78

80

Man bereitet aus 2,3 g Magnesiumspänen und 19,9 g Phenylpropylbromid in 30 ccm absolutem Äther in üblicher Weise eine Grignardlösung. Nach dem Ersatz des Äthers durch 60 ccm Benzol lässt man eine Lösung von 8 g (4-Oxy-3-methoxyphenyl)-N-morpholinylacetonitril zutropfen und erhitzt das Gemisch 6 Stunden unter Rückfluß, zerstetzt es anschließend mit Eis und Salzsäure, trennt die Benzolschicht ab, die man verwirft, gibt zur wässrigen Lösung etwas Ammoniumchlorid und dann Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion, nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf und trocknet die erhaltene Lösung über Natriumsulfat. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels verbleiben 7 g des Amins (Analyse: N berechnet: 4,1%, gefunden: 4,07%), welches ein Hydrochlorid vom F. = 176° liefert.

90

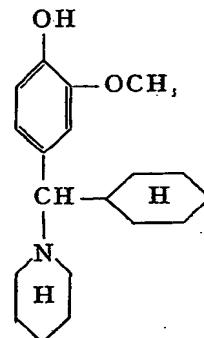
95

98

Beispiel 16

100

(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-N-piperidyl-cyclohexylmethan



105

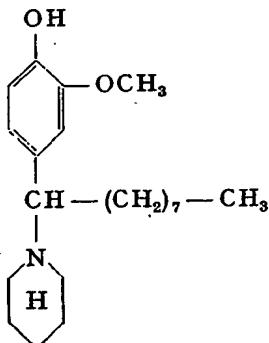
110

115

Die aus 3,6 g Magnesium und 18 g Cyclohexylchlorid erhaltene ätherische Grignardlösung wird mit 12,3 g (4-Oxy-3-methoxyphenyl)-N-piperidylacetonitril umgesetzt und wie im Beispiel 1 aufgearbeitet. Die nach dem Verjagen des Äthers verbleibende Base wird mittels ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt. F. = 114° (Analyse: N berechnet: 4,15%, gefunden: 4,20%). Ausbeute 8,5 g.

Beispiel 17

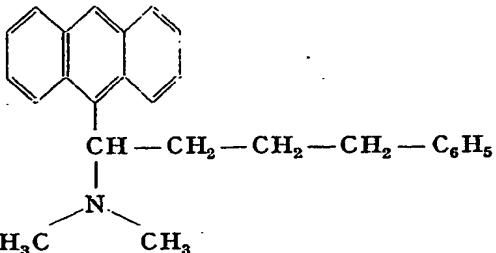
1-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-1-N-piperidylnonan



und arbeitet die Reaktionslösung nach Beispiel 1 auf. Die Ausbeute beträgt 7 g Amin vom Kp._{0,5} = 197°. 65

Beispiel 20

1-Anthranyl-(9)-1-dimethylamino-4-phenylbutan



70

75

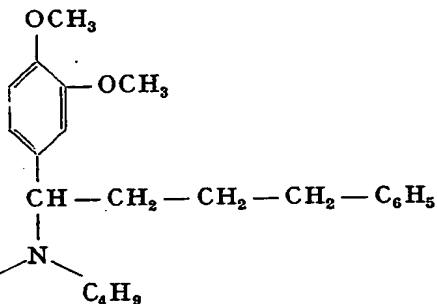
Auf eine aus 1,65 g Magnesium und 13,8 g Phenylpropylbromid hergestellte ätherische Grignardlösung lässt man 6 g Anthranyl-(9)-dimethylaminoacetonitril einwirken. Nach der üblichen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches gemäß Beispiel 1 bleibt nach dem Verjagen des Äthers die ölige Base zurück, welche in das Hydrochlorid übergeführt wird. Nach dem Umkristallisieren desselben aus Wasser erhält man gelbe Kristalle vom F. = 77 bis 78° (Analyse: N berechnet: 3,63%, gefunden: 3,53%). Ausbeute 5,5 g. 80
85

85

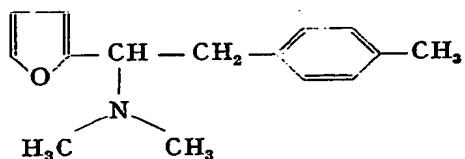
90

Beispiel 18

1-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-1-dibutylamino-4-phenylbutan



1-Furyl-(2)-1-dimethylamino-2-(4'-methyl-phenyl)-äthan



95

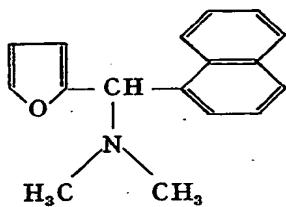
100

Die ätherische Grignardlösung aus 2,3 g Magnesium und 18,5 g p-Xylylbromid wird mit 5 g Furyl-(2)-dimethylaminoacetonitril in derselben Weise wie im Beispiel 1 umgesetzt. Das erhaltene Amin ist ein gelbliches Öl vom Kp._{0,6} = 123 bis 125°. Ausbeute 6,5 g. Schmelzpunkt des Hydrochlorids 188 bis 190°. 105

105

Beispiel 22

Furyl-(2)-dimethylamino-a-naphthylmethan



110

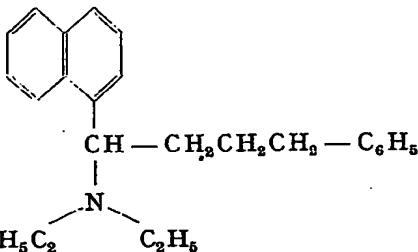
115

120

Die Grignardlösung aus 2,3 g Magnesium und 20,7 g α-Bromnaphthalin in Äther setzt man mit 5,7 g Furyl-(2)-dimethylaminoacetonitril, wie im Beispiel 1 angegeben, um. Das Amin vom Kp._{0,2} = 123° wird in einer Ausbeute von 5,5 g erhalten. 125

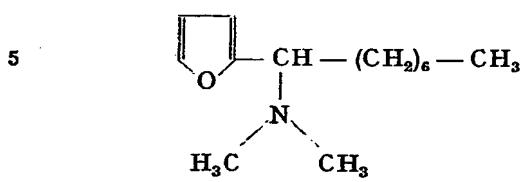
Beispiel 19

1-(a-Naphthyl)-1-diäthylamino-4-phenylbutan



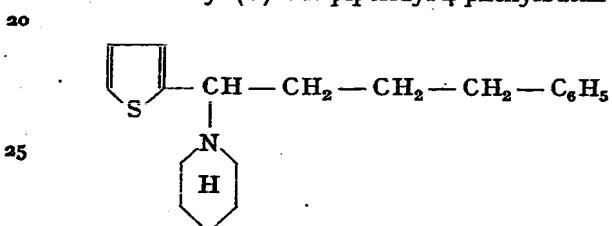
Auf die Grignardverbindung von 2,3 g Magnesium und 19,9 g Phenylpropylbromid in Äther lässt man 7,95 g a-Naphthyldiäthylaminoacetonitril einwirken

Beispiel 23

i-Furyl-(2)-*i*-dimethylaminooctan

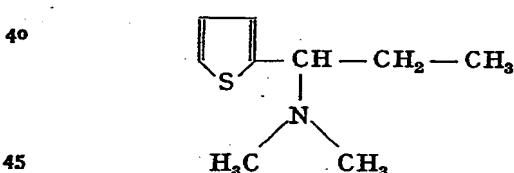
Aus 2,3 g Magnesium und 17,9 g *n*-Heptylbromid wird eine ätherische Grignardlösung bereitet, welche bei der Umsetzung mit 5,6 g Furyl-(2)-dimethylaminoacetonitril nach Beispiel 1 6 g der Base vom Kp._{0,25} = 80° als gelbliche Flüssigkeit liefert.

Beispiel 24

i-Thienyl-(2')-*i*-N-piperidyl-4-phenylbutan

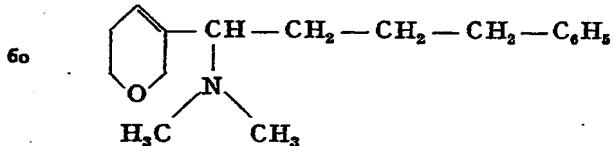
30 Die Grignardlösung aus 3,6 g Magnesium und 30 g Phenylpropylbromid wird wie im Beispiel 1 mit 9,8 g Thienyl-(2)-N-piperidylacetronitril umgesetzt. Man erhält das Amin als Öl vom Kp._{0,4} = 182° in einer Ausbeute von 9 g. Das Hydrochlorid schmilzt bei 162°.

Beispiel 25

i-Thienyl-(2)-*i*-dimethylaminopropan

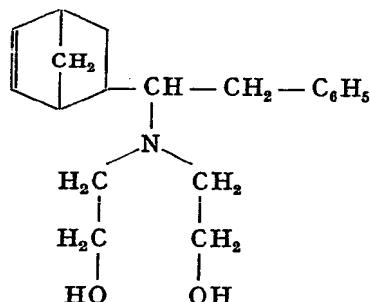
Zu der aus 2,4 g Magnesium und 10,9 g Äthylbromid hergestellten Grignardverbindung tropft man 5,5 g Thienyl-(2)-dimethylaminoacetonitril in Äther und arbeitet wie im Beispiel 1. Das Amin bildet eine farblose Flüssigkeit vom Kp._{0,25} = 47 bis 48°. Ausbeute 4,5 g. Hydrochlorid, F. = 121°.

Beispiel 26

i-[5, 6-Dihydropyranyl-(3)]-*i*-dimethylamino-4-phenylbutan

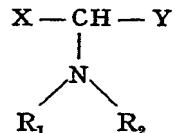
5,6 g 5, 6-Dihydropyranyl-(3)-dimethylaminoacetonitril werden mit der Grignardlösung aus 2,3 g Magnesium und 19,9 g Phenylpropylbromid in Äther, wie im Beispiel 1 geschildert, umgesetzt. Das Amin vom Kp._{0,2} = 134° entsteht in einer Ausbeute von 6,3 g als gelbliches Öl, das ein Hydrochlorid vom F. = 152° bildet.

Beispiel 27

i-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(i)]-
i-bis-(β-oxyäthyl)-amino-2-phenyläthan

Zu der aus 4,6 g Magnesiumspänen und 25,2 g Benzylchlorid in absolutem Äther hergestellten Grignardverbindung lässt man 11,8 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(i)]-bis-(β-oxyäthyl)-aminoacetonitril, in 30 ccm absolutem Äther gelöst, zu tropfen, erhitzt das Gemisch 2 Stunden unter Rückfluß und zerstellt das Reaktionsprodukt nach dem Abkühlen mit Eis und verdünnter Salzsäure. Die Ätherschicht wird abgetrennt und verworfen. Zu der wäßrigen Lösung gibt man etwas Ammoniumchlorid und dann Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers verbleibt ein gelbliches viskoses Öl, das zur Reinigung kurze Zeit bei 0,1 mm auf 130° erhitzt wird. Analyse: N berechnet: 4,65%, gefunden: 4,90%.

Nach dem erfundungsgemäßen Verfahren kann noch eine Reihe weiterer tertiärer Amine der allgemeinen Formel



hergestellt werden, die in den folgenden Tabellen unter Angabe der Bedeutung der Substituenten X, R₁, R₂ und Y sowie der physikalischen Daten erhaltenen Reaktionsprodukte, der Ausbeuten und entsprechender Hinweise auf die Art ihrer Herstellung zusammengestellt sind:

X	R ₁	R ₂	Y	Base		Hydrochlorid der Base F. °C	Ausbeute % der Theorie	Her- stellungs- art
				F. °C	K _P mmHg			
	-CH ₃	-CH ₃		-	103	0,35	191 bis 192	53 wie im Beispiel 1
desgl.				-	119	0,5	182	63 desgl.
desgl.				-	135	0,8	184	50 desgl.
desgl.				-	140 bis 143	1	183	50 desgl.
desgl.				-	153	1	163 bis 164	55 desgl.
desgl.				-	146	0,15	146	51 desgl.
desgl.				-	165	1	152 bis 153	65 desgl.
desgl.				-	78	0,15	122	75 desgl.
desgl.				-	154 bis 156	0,6	-	68 desgl.
desgl.				-	183	0,6	-	58 desgl.
desgl.				-	188	0,9	182 bis 183	45 desgl.
125					85	90	100	105
					110	120	115	120
					100	95	80	65
					85	75	70	9

X	R ₁	R ₂	Y	Base F. °C	Kp. °C	Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art	
	—CH ₃	—CH ₃ —C ₆ H ₅	—(CH ₂) ₃ —C ₆ H ₅	—	188	0,7	179	46	wie im Beispiel I
desgl.			—(CH ₂) ₃ —C ₆ H ₅	—	178	0,9	190 bis 192	46	desgl.
desgl.			desgl.	—	205	0,25	—	40	desgl.
desgl.			—C ₆ H ₅	—	133	0,6	221	79	desgl.
desgl.			—CH ₂ —C ₆ H ₅	—	151 bis 152	0,5	181	70	desgl.
desgl.			—CH ₂ —C ₆ H ₅	—	154	0,5	112	57	desgl.
desgl.			—(CH ₂) ₃ —C ₆ H ₅	—	165	0,6	—	58	desgl.
desgl.				—	78	0,5	229	55	desgl.
desgl.			—CH ₃ —CH ₃	—	82	0,2	95	91	desgl.
desgl.			—CH ₂ —C ₆ H ₅	—	150	0,3	157	70	desgl.
desgl.			—CH ₂ —C ₆ H ₅	—	152	0,6	144 bis 145	65	desgl.
								75	80
								90	95
								100	105
								110	115
								120	125

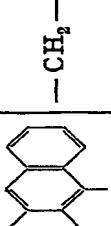
X	R ₁	R ₂	Y	Base F. °C	Kp. °C	mmHg	Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₃ —	—	156	1,0	—	—	63	wie im Beispiel I
desgl.	desgl.	—H	—	60	0,4	—	162	51	desgl.
desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₃	—	102 bis 103	0,5	—	130 bis 132	88	desgl.
desgl.	desgl.	—CH ₃ —CH ₃ —CH ₃	—	110 bis 112	0,5	—	132 bis 133	65	desgl.
desgl.	desgl.	—CH ₃ —CH ₃ —CH ₃ —CH ₃	—	106	0,1	—	152 bis 153	87	desgl.
desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₆ —CH ₃	—	140	0,3	—	—	75	desgl.
desgl.	desgl.	—CH ₃ —CH—	—	156 bis 158	0,3	—	—	61	desgl.
desgl.	—CH ₃	—	—	159 bis 160	0,35	—	—	68	desgl.
desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ —	—	180 bis 183	0,5	—	—	55	desgl.
desgl.	desgl.	—	—	170 bis 172	0,2	—	—	50	desgl.
	desgl.	—CH ₃	—	—	135 bis 136	0,7	—	81	desgl.
				85			207		70
				90					75
				95					65
				100					110
				105					115
				110					120
				125					125

X	R ₁	R ₂	Y	Base	Kp. °C	Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
	—CH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —	—	142 bis 143	0,65	169 bis 170	76 wie im Beispiel I
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ —	—	153	0,7	152 bis 153	62 desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₆ —CH ₃	—	146 bis 148	0,4	147 bis 148	72 desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —	—	131 bis 132	0,8	110	53 desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ —	—	150 bis 152	0,7	—	56 desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ ——CH ₃	—	122	0,2	167 bis 169	52 desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ ——CH ₂ —CH ₃	—	135 bis 137	0,5	140 bis 142	55 desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₄ —	—	162	0,2	—	55 desgl.	
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—	—	118 bis 120	0,9	—	41 desgl.	
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —	—	135	0,7	206	39 desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —	—	—	133 bis 134	0,15	178	37 desgl.	
					85	80	75	70
					100	100	95	90
					110	110	105	100

963 424

X	R ₁	R ₂	Y	Base	Kp. °C	Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
				F. °C	mmHg			
	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —	I41 (aus C ₂ H ₅ OH)	—	—	165	70	wie im Beispiel 16
desgl.						186	60	desgl.
						120	50	desgl.
						—	46	desgl.
						172 (Z)	80	desgl.
							47	wie im Beispiel 1
							51	wie im Beispiel 16
							90	desgl.
							146 bis 148	85
							118 bis 120	0,4
							—	72
								wie im Beispiel 18
								78
								80
								95
								100
								105
								110
								115
								120
								125

X	R ₁	R ₂	Y	F. °C	Kp. °C	Base mmHg	Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
OCH ₃ 	—CH ₃	—CH ₃		98 bis 100 (aus C ₂ H ₅ OH)	—	—	—	59	wie im Beispiel 16
desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ — —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —		156	0,3	—	—	52	wie im Beispiel 18
desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ — —(CH ₂) ₃ — —(CH ₂) ₃ — —(CH ₂) ₃ — —CH ₂ —CH ₃		215	0,6	—	—	81	wie im Beispiel 16
desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ — —(CH ₂) ₃ — —CH ₂ —CH ₃		82	—	—	137	56	desgl.
desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ — —CH ₂ —CH ₃		200	0,1	158	—	66	desgl.
desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₃		117	0,2	—	—	63	wie im Beispiel 19
desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₃		—	—	157 bis 158	0,1	—	49
desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₃ —CH ₂ —CH ₃		—	—	—	207	0,4	—
desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ — —(CH ₂) ₃ — —(CH ₂) ₃ — —(CH ₂) ₃ — —CH ₂ —CH ₃		—	—	187	0,2	—	62
				110	—	85	—	—	75
				115	—	90	—	—	80
				120	—	95	—	—	105
				125	—	100	—	—	120

X	R ₁	R ₃	Y	F. °C	Kp. °C mmHg	Hydrochlorid der Base F °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	—	—	130	50	wie im Beispiel 20
	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	—	89	0,4	45	wie im Beispiel 1
desgl.	desgl.	desgl.	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	—	145	0,7	62	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}_6\text{H}_5$	—	112 bis 114	0,15	51	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	—	85	0,15	66	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$	—	96 bis 97	0,2	66	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	—	142	0,7	90	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	$-\text{C}_4\text{H}_9$	—	145	0,3	51	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	—	162	0,3	46	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	—	125	0,3	67	desgl.

X	R ₁	R ₃	Y	F. °C	Kp. °C	Base mmHg	Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₃ —		—	149	0,3	151	64	wie im Beispiel 1
	—CH ₃	—		—	93 bis 94	0,2	—	80	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ —	—	149	0,5	110	61	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH(CH ₃)—	—	120	0,2	—	61	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ —	—	—	—	211	62	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—	—	—	175	0,2	120
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—	—	—	88 bis 90	0,25	59
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	—	—	—	110	0,2	232
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₃	—	—	—	100	0,4	63
							110	—	70
							120	—	75
							80	—	80
							90	—	95
							105	—	115
							110	—	120
							125	—	130
							85	—	90
							70	—	70
							65	—	70

X	R ₁	Y	F. °C	Kp. °C	mmHg	Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
	—CH ₃	—(CH ₂) ₆ —CH ₃	—	101	0,2	—	68	wie in Beispiel 1
desgl.	desgl.		—	157 bis 158	0,4	—	65	desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—	—	153 bis 156	0,4	—	60	desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—	—	138 bis 139	0,5	—	50	desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—	—	142 bis 143	0,3	2r2	6r	desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—	—	170 bis 172	0,9	—	65	desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —O—CH ₂ —CH ₂ —	—	—	165 bis 166	0,3	—	55	desgl.
desgl.	—CH ₃	—(CH ₂) ₃ —	—	—	—	—	50	desgl.
desgl.	—CH ₃		—	137 bis 138	0,1	—	60	desgl.
		—CH ₂ —	—	—	—	—	75	
		—CH ₃		—	—	—	80	
		—CH ₂ —	—	—	—	—	85	
		—CH ₃		—	—	—	90	
		—CH ₂ —	—	—	—	—	95	
		—CH ₃		—	—	—	100	
		—CH ₂ —	—	—	—	—	110	
		—CH ₃		—	—	—	115	
		—CH ₂ —	—	—	—	—	120	

Die quaternären Ammoniumsalze können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Beispiel 28

5 1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-
 1-diäthylamino-4-phenylbutan-jodmethylat
 3 g 1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-
 1-diäthylamino-4-phenylbutan werden in 10 ccm
 wasserfreiem Aceton gelöst, mit 2 g Methyljodid ver-
 setzt und 4 Stunden schwach erwärmt. Während
 des Erwärmens beginnt das Salz auszukristallisieren,
 das durch Zugabe von etwas Äther ausgefällt wird.
 F. = 158°.

In entsprechender Weise werden das [2, 5-Endo-
15 methylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-N-pyrrolidylphenylme-
 thanmethiodid (F. = 162 bis 163°) sowie das 1-Cy-
 clohexyl-1-dimethylamino-4-phenylbutan-jodmethylat
 (F. = 195 bis 196°) erhalten.

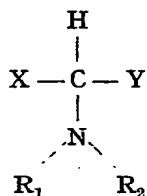
Beispiel 29

20 1-Cyclohexyl-1-dimethylamino-3-phenylpropan-
 brombenzylat

25 1 g 1-Cyclohexyl-1-dimethylamino-3-phenylpropan
 in wenig Aceton gelöst, erhitzt man im Wasserbad
 mit 3 g Benzylbromid. Nach kurzer Zeit erstarrt
 der Kolbeninhalt kristallin. Man verreibt die Masse
 mit Aceton, saugt sie ab und wäscht sie mit Äther.
 Man erhält farblose Kristalle vom F. = 188 bis 189°.

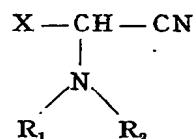
30 PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch
 wirksamen tertären Aminen der allgemeinen Formel



35 40 in der X einen 2, 5-Endomethylencyclohexen-
 (3)-yl-(1)-, Cyclohexyl-, Cyclohexenyl-, 4-Oxy-

3-methoxyphenyl-, 3, 4-Dimethoxyphenyl-, Naph-
 thyl-, Anthranyl-, Furyl-, Thienyl- oder einen
 5, 6-Dihydropyranrest und R₁ und R₂ eine 45
 Alkyl-, Oxyalkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkyl-
 gruppe bedeuten, in der R₁ und R₂ gleich oder ver-
 schieden sein oder auch zusammen mit dem Stick-
 stoffatom einen gegebenenfalls ein weiteres Hetero-
 atom enthaltenden heterocyclischen Ring, z. B. 50
 den Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morphinring,
 bedeuten können, und Y eine Alkyl-, Cycloalkyl-,
 Aryl- oder Aralkylgruppe sein kann und die Aryl-
 und Aralkylgruppen auch substituiert sein können,
 dadurch gekennzeichnet, daß man tertiäre α-Amino- 55
 acetonitrile der Formel



60

in an sich bekannter Weise mit Organomagnesium-
 halogeniden der Formel Y — Mg — Hal, in denen
 X, R₁, R₂ und Y die oben angegebene Bedeutung 65
 besitzen, in Gegenwart von Lösungsmitteln um-
 setzt und gegebenenfalls die erhaltenen Reaktions-
 produkte in an sich bekannter Weise in quaternäre
 Ammoniumverbindungen überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß als Lösungsmittel Äther, Benzol
 oder Benzol-Tetrahydrofuran verwendet wird.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, da-
 durch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei der
 Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels 75
 durchgeführt wird.

In Betracht gezogene Druckschriften:

J. Chem. Soc., 1931, S. 2568; 80
J. Am. Chem. Soc., Bd. 72, 1950, S. 358;
deutsche Patentschrift Nr. 764 598;
Dunlop-Peters, The Furans, 1953, S. 235 bis 248;
deutsche Patentanmeldung St 2490 IVb/120.

THIS PAGE BLANK (USPTO)